

REPUBLIQUE ALGERIEEENE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE ZIANE ACHOUR DE DJELFA  
FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Département des Sciences de la Matière



Mémoire présenté en vu de l'obtention du diplôme de

**Master académique**

Spécialité : **Chimie Organique Appliquée**

Par : **Mlle Fatna Mouafki**

# Synthèse de quelques bases de Schiff Et leurs dérivées

Soutenu le : 28 Novembre 2015

Devant le jury :

Mr.abedelkader Bacha	MAA	Université de Djelfa	Président
Mr.Elkhamis kossay	MAC	Université de Djelfa	Examineur
Mr.Nadji Belkhairi	MAA	Université de Djelfa	Examineur
Mr. Salah-Eddine Rhmani	MAA	Université de Djelfa	Rapporteur

# ***Dédicace***

Pour toute ma famille

Pour ma mère d'abord HAMAMA

Précieux à ma mère

Et tous mes frères et moi, pris en charge

## **Remerciements**

Je remercie tout d'abord notre clément Dieu qui m'a donné la puissance pour que je puisse terminer ce travail

Au terme de ce travail je tien tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude mon encadreur Mr Rahmani S .E

Mes remerciements s'adressent à tous les membres du jury pour l'honneur qu' ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail

# Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction générale

## **PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE**

Chapitre I: Généralités sur les Dihydropyrimidinones

I-1-Découverte.....	01
I-2- Mécanisme .....	01
I-3- Pharmacologie .....	05
I-4-variations de la structure et des réactions.....	08

Chapitre II: Techniques d'analyse

III-1. chromatographie sur couche mince (CCM).....	12
III-2.Banc kofler.....	13
III-3.Spectroscopie Ultra violette (UV-visible).....	14

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

Chapitre III: Matériel et Méthode

III-1-Méthodologie de travail.....	26
III-2- Réactifs.....	26
III-3-Solvants .....	26

III-4- Matériel utilisé..... 27

III-5-Synthèse de dihydropyrimidinones.....27

#### Chapitre IV:Résultat et discussion

IV- Résultat et discussion.....30

Conclusion générale

Références bibliographiques

Résumé

## Liste d'abréviation

**CCM:** chromatographie sur couche mince

**C°:** degrés celsius

**DHMP :** Dihydropyrimidinones

**g:**gramme

**h:**heure

**Rdt:**rendement

**R<sub>f</sub>:** rapport frontal

**T<sub>f</sub>:** température de fusion

**UV:** spectrophotométrie d'absorption moléculaire uv-visible

**Liste des tableaux :**

<b>Tableau 01 :</b> liste des réactifs.....	26
<b>Tableau 02 :</b> liste des solvants.....	26
<b>Tableau 03 :</b> liste des produits obtenus.....	27
<b>Tableau 04 :</b> Résultats obtenus des produits préparés.....	29

## Liste des schémas :

Schéma 1 : Synthèse classique du produit Biginelli .....	1
Schéma 2: Intermédiaire proposé par Folk ers et Johnson.....	1
Schéma 3 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone par condensation aldolique.....	2
Schéma 4 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone par condensation de Knoevenagel.....	2
Schéma 5: Formation de 3,4-dihydropyrimidinone via N-ion acyliminium.....	3
Schéma 6 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone via 3-uréido-crotonates.....	3
Schéma 7 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone via le mécanisme d'iminium 11.....	4
Schéma 8 : synthèse de 3,4-dihydropyrimidinone catalysée par une base.....	4
Schéma 9 : Acide Catalysée synthèse de 3,4-dihydropyrimidinone.....	5
Schéma 10 : Synthèse de DHMP.....	9
Schéma 11 : Synthèse de DHMP .....	9
Schéma 12 : Synthèse de DHMP.....	9
Schéma 13 : Synthèse de DHMP.....	10
Schéma 14 : Synthèse de DHPM. ....	10
Schéma 15 : Synthèse de DHMP.....	10
Schéma 16 : Synthèse de DHMP.....	10
Schéma 17 : Synthèse de DHMP.....	10
Schéma 18 : Synthèse de DHMP.....	11
Schéma 19 : Synthèse de DHMP.....	11
Schéma 20 : Synthèse de DHMP.....	11
Schéma 21 : Synthèse de DHMP.....	11
Schéma 22 : Synthèse de DHMP.....	11
Schéma 23 : Plaque CCM.....	12
Schéma 24 : Appareil de Banc Kofler.....	13



Schéma 25 : Appareil UV mini-1240.....	15
Schéma 26 : Synthèse de DHPM. ....	27
Schéma 27 : Mécanisme réactionnel de synthèse.....	30

## *Introduction générale*

Les systèmes hétérocycliques forment des structures privilégiées et sont présents dans un grand nombre de composés ayant des activités biologiques remarquables. Les dihydropyrimidinones (DHPMs), produits de Biginelli, ont attiré une grande attention, ce dernier temps, vue leurs propriétés biologiques pharmaceutiques et thérapeutiques. Leurs synthèses est une réaction de condensation simple « one-pot » appartenant aux réactions multi composants « MCR », qui sont des procédures simple à réaliser, isoler et diversifier que les réactions multi-étapes. Cette réaction de Biginelli est très bien exploitée, nos jours, vue le grand nombre de publications et brevets. Les propriétés de ces composés peuvent être changées considérablement en variant les réactifs dans une réaction, ce qui est d'un intérêt profond pour les chimistes. [1,1,1]

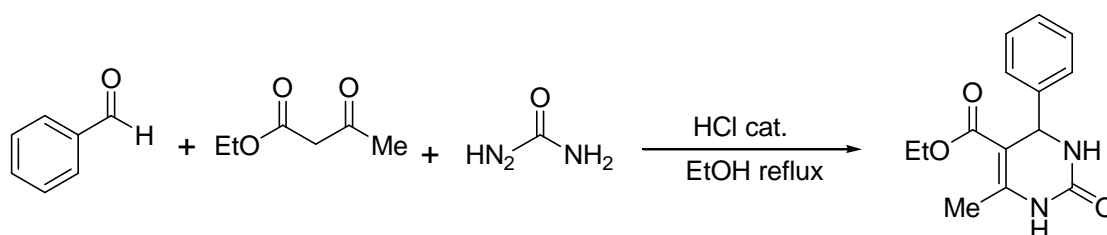
Dans ce cadre nous sommes proposé à préparer quelques dihydropyrimidinones, à partir de quelques aldéhydes aromatiques, de la thiourée et l'acetoacetate d'éthyle.<sup>1,2</sup>

Pour réaliser ce travail, on a pris le plan suivant :

- ✓ Généralités sur les dihydropyrimidinones
- ✓ Techniques d'analyses utilisées
- ✓ La préparation des produits
- ✓ Et enfin la discussion des résultats obtenus.

**I-Découverte :**

Historiquement, le chimiste italien Pietro Biginelli (Université de Florence) fut le premier qui a donné naissance à cette réaction; elle est populairement nommée, après lui, Réaction de Biginelli. Il l'a fait par la condensation catalysée par un acide de l'acétoacétate d'éthyle, le benzaldéhyde, et de l'urée dans l'éthanol par reflux du mélange et de refroidissement, il a obtenu un solide cristallin le 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -one qui était le produit d'une réaction de trois composés (schéma 1), l'acide utilisé ici est l'acide chlorhydrique.



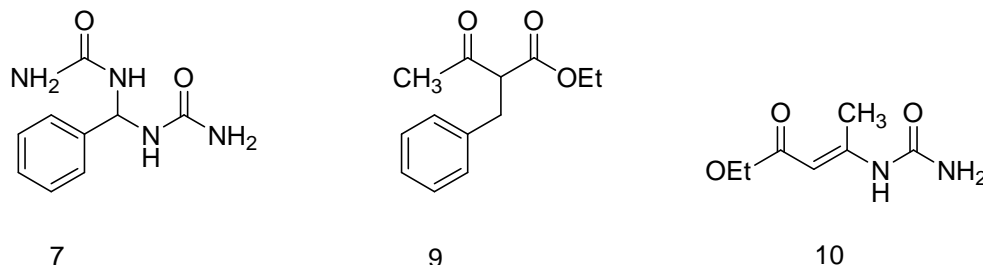
**Schéma 1 : Synthèse classique du produit Biginelli**

**I-2- Mécanisme :**

Comme une curiosité normale des chimistes après la découverte-observation d'une réaction, Il y avait des études pour trouver la chemin parcourue par cette réaction.

**Folkers et Johnson (1933)**

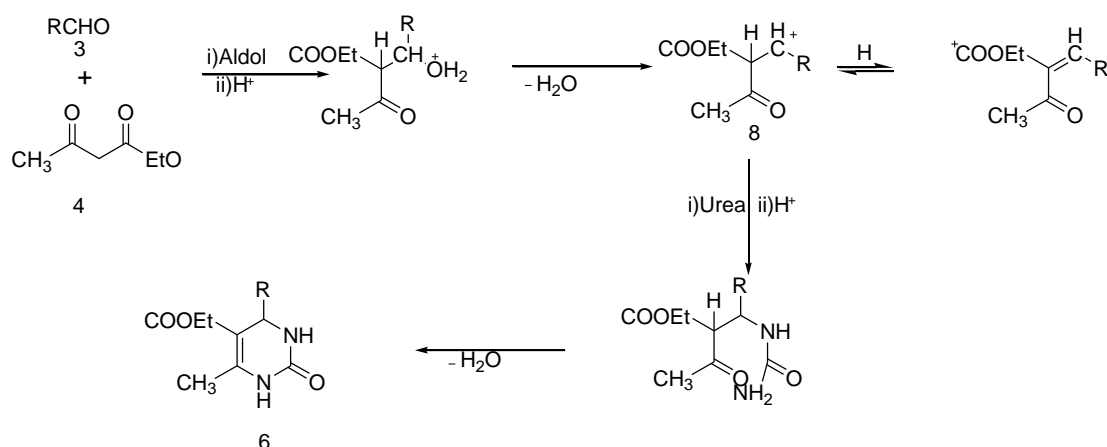
La première tentative de comprendre la voie correcte de cette réaction était par Folkers et al. en 1933<sup>3</sup>. Dans des conditions acides, ils pourraient penser d'un intermédiaire le 1,1'-(phenylmethanediyl) diurée **7** à se transformer en produit final du produit Biginelli; ils ont proposé les intermédiaires **9** et **10** (voir schéma 2).



**Schéma 2: Intermédiaire proposé par Folk ers et Johnson**

**Sweet et Fissekis (1973) :** Après plusieurs décennies la réaction a été nouvellement investiguée par Sweet et Fissekis<sup>4</sup>, qui donnaient un mécanisme contradictoire à la

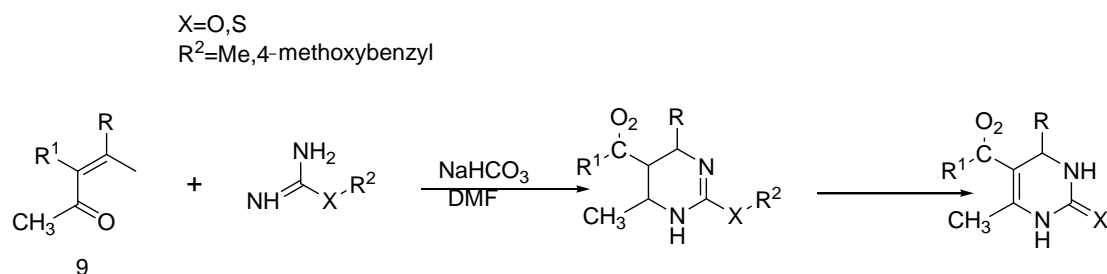
suggestion de Folkers, procédant par une réaction d'aldolisation (par l'intermédiaire d'ion carbocation **8**) (schéma 3).



### Schéma 3 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone par condensation aldolique.

**Atwal et O'Reilly (1987):** Atwal et ses associés, <sup>5-7</sup> ont donné une proposition visant à surmonter les problèmes liés à un faible rendement des composés de la réaction Biginelli, principalement dans le cas des aldéhydes aliphatiques et des aldéhydes ayant une fonction carbonyle légèrement entravée par des ortho-substituants.

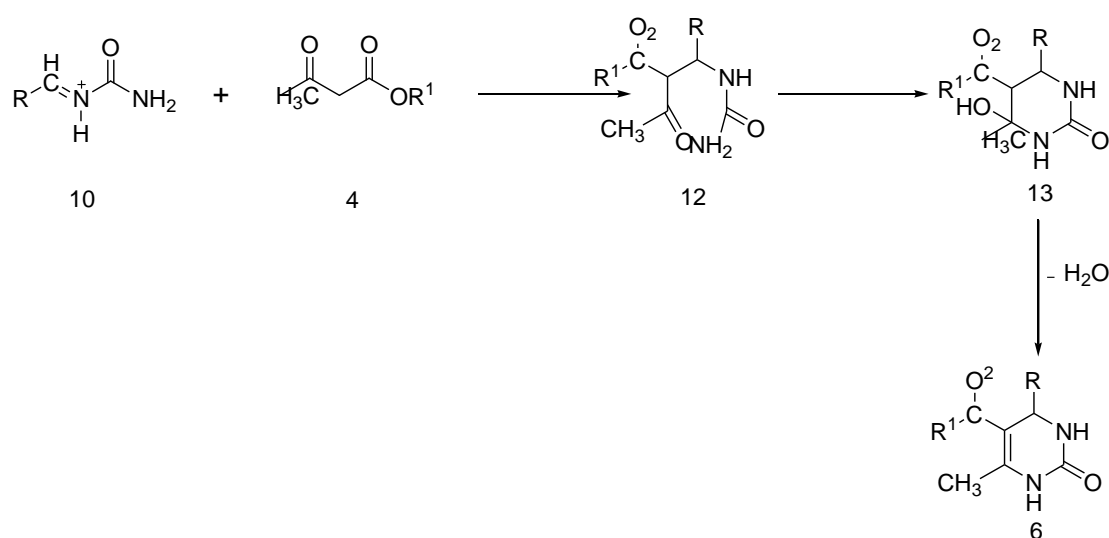
Cette nouvelle approche implique deux étapes, première étape concerne la synthèse séparée d'un composé carbonyle insaturé **9** via la condensation de Knoevenagel et la deuxième étape implique l'addition, catalysée par base, des urées substituées comme indiqué dans Schéma 4.



### Schéma 4 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone par condensation de Knoevenagel.

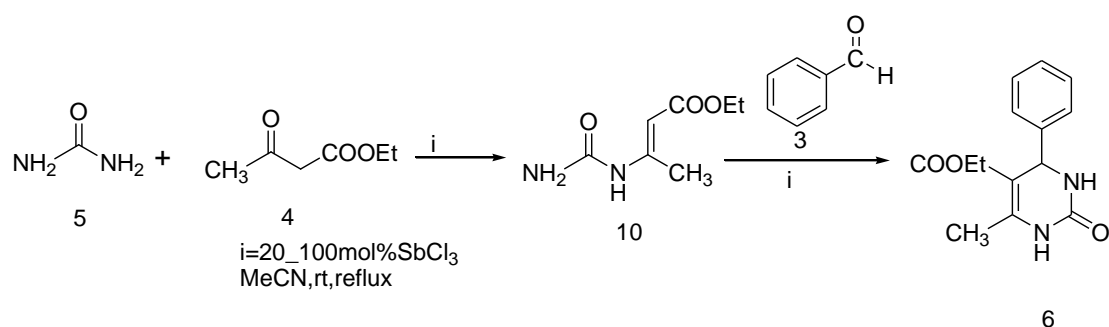
**Kappe O. (1997):** Sur la base des techniques spectrales comme H1 / spectroscopie <sup>13</sup>C-RMN, Kappel <sup>8</sup>, a réexaminé le mécanisme de cette réaction multicomposants. Dans ce

mécanisme proposé, la première étape consiste d'une attaque nucléophile de l'urée sur le carbone déficient en électron de la fonction aldéhyde dans des conditions acides résultant dans la formation de l'intermédiaire l'ion N-acyliminium. Il a constaté que dans cette réaction les dihydropyrimidines sont toujours formés avec petites quantités<sup>9</sup>, qui n'a pas été observée antérieurement (schéma 2).



### Schéma 5 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone via N-ion acyliminium.

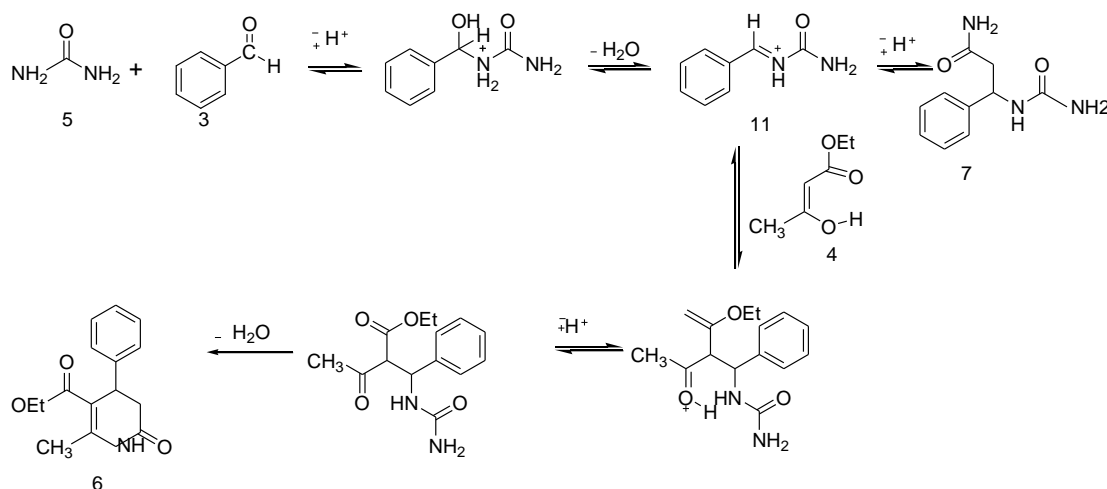
*Cepanec 2007*: En utilisant le trichlorure d'antimoine,<sup>10</sup> d'un mécanisme de réaction avec un catalyseur de type acide de Lewis a été étudié, alors que le produit de la réaction passe par l'intermédiaire **10** et non pas par la formation d'iminium tel que proposé par Kappe. Voir schéma ci-dessous



### Schéma 6 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone via 3-uréido-crotonates.

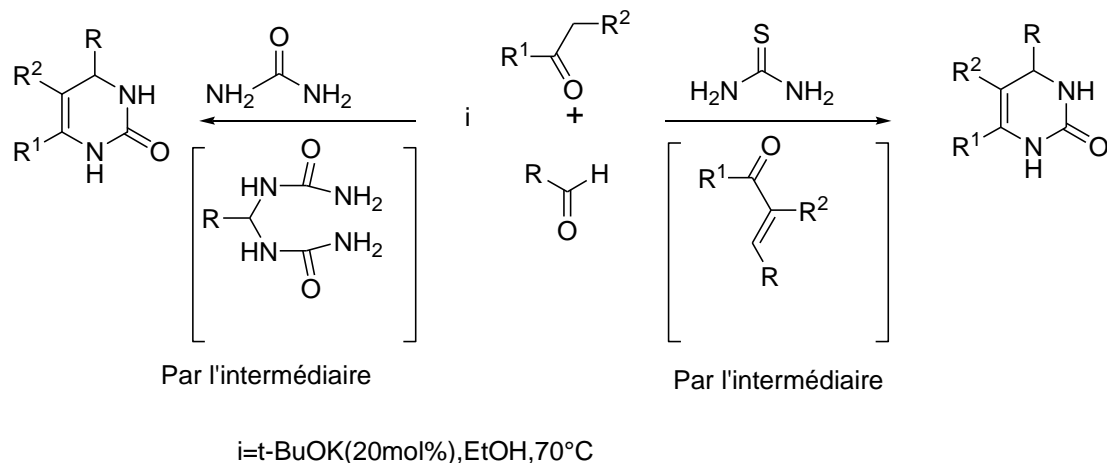
*De Souza 2009*: De Souza et al.<sup>11</sup> ont étudié la réaction de Biginelli et ont conclu en faveur de la proposition Folkers et Johnson, ils ont fondé leurs conclusions sur les calculs théoriques de la densité fonctionnelle (DFT). Dans des conditions acide (acide formique a

été utilisé) ils ont trouvé que le mécanisme est en faveur de l'intermédiaire N, N-benzylidenebisurea **7** tel que proposé par Folkers et Johnson.



### Schéma 7 : Formation de 3,4-dihydropyrimidinone via le mécanisme d'iminium 11.

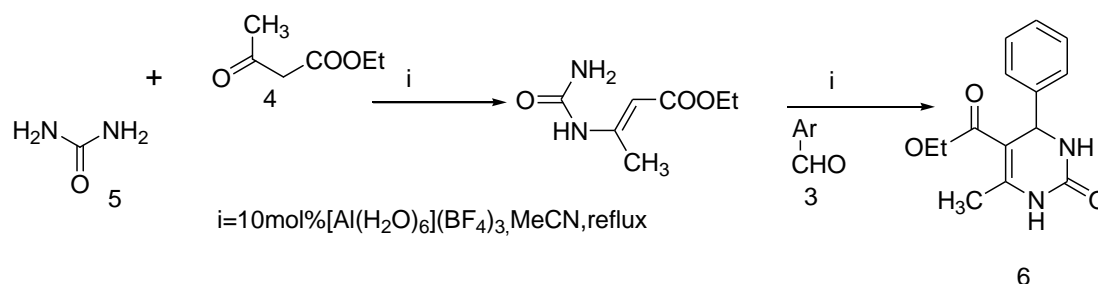
**Shun-Jun Ji 2010:** Un grand nombre de recherches ont été portées sur l'utilisation des acides de Lewis comme catalyseurs, et seulement très peu de documents décrivent l'utilisation des catalyseurs basiques. Récemment, des chimistes chinois,<sup>12</sup> ont décrit l'utilisation des bases.



### Schéma 8 : synthèse de 3,4-dihydropyrimidinone catalysée par une base.

Tous les processus mentionnés ci-dessus et le mécanisme des réexamens avec chacun des catalyseurs utilisés semblent être une tendance saine dans cette réaction contrairement aux précédents rapports mentionnant en passant que notre réaction semble suivre mécanisme Kappel. En progrès mécanisme encore un autre rapport de mécanisme est-il en utilisant hexaaquo-Al (III) BF<sub>4</sub>.2

**Litvic 2010:** Le mécanisme de cette réaction est rapporté à la formation 'uréido-crotonate' **10** comme c'est rapporté par *Cepanec* en extraction à l'intermédiaire acylimino **11** (suggestion de Kappe)<sup>13</sup>.



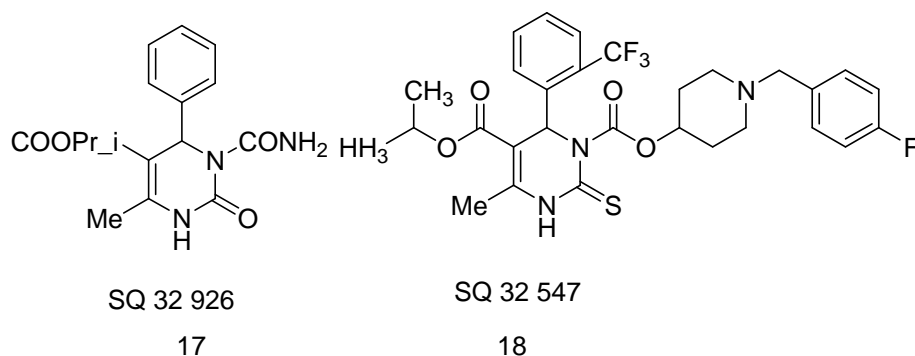
**Schéma 9 :** Acide Catalysée synthèse de 3,4-dihydropyrimidinone.

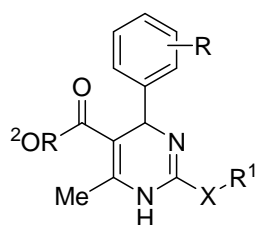
### L-3- Pharmacologie :

Dans la recherche de molécules médicinales puissantes et efficaces plusieurs composés dihydropyrimidines de Biginelli, liés cycliques ou multifonctionnelles, ont été testés contre différentes maladies dangereuses dues au stress ou à la pollution. Il est à noter ici que ces nouveaux dihydropyrimidines sont synthétisées dans un mode classique ou en utilisant différentes conditions de travail.

### Antihypertenseurs :

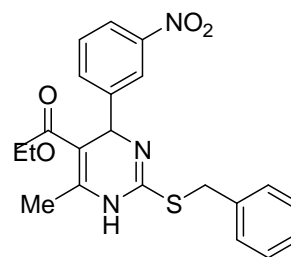
Les composés de Biginelli à savoir 17, 18 sont utilisés comme agents antihypertensifs. Des DHPMs hétéro-substitués avec un substituant ester (par exemple isopropyle, sec-butyle) et un groupe alkylthio (par exemple, SMe), possèdent des activités biologiques optimales.





20(20)

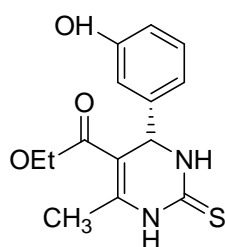
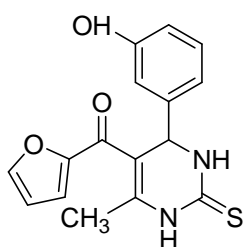
R=2-NO<sub>2</sub>,3-NO<sub>2</sub>,2-CF<sub>3</sub>,2,3-Cl  
 R<sup>1</sup>=Me,CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>,CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>  
 CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)Bn,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>  
 R<sup>2</sup>=Et,i-Pr,Me,SBu,CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(Me)Bn



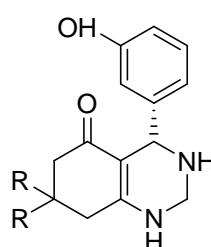
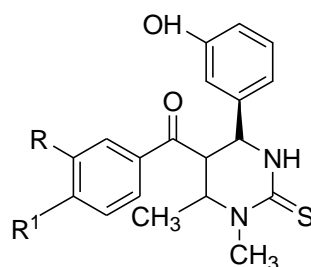
21

### Activité antitumorale :

Monastrol 33 est le premier composé Biginelli qui présente une excellente activité anticancéreuse. Les dérivés à furyle 34 est apparu plus puissant que le monastrol par un facteur cinq. Composés rapportés Enastron 35, mon-97 36, diméthylenastron 35 et fluorastrol, <sup>14</sup> 36 ont montré aussi une puissante activité que le monastrol.

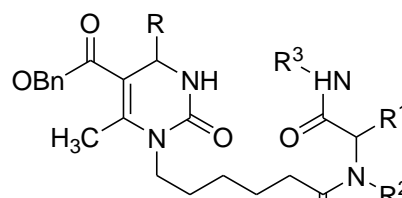
(S)-monastrol  
33

34

R=H:(S)-enastron  
R=Me:(S)-diméthylenastron  
35

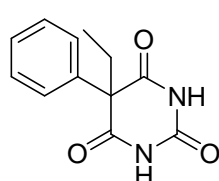
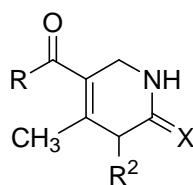
36

R=R<sup>1</sup>=H:(R)-mon-97.  
 R=R<sup>1</sup>=F:(R)-fluorastrol  
 R=H,R<sup>1</sup>=F:rac-1  
 R=F,R<sup>1</sup>=H:rac-2

Dihydropyrimidinone-peptoid  
37

### Antiépileptiques :

Phénobarbital 48 est un médicament bien connu pour l'épilepsie, aussi les composés de type 49 ont été examinés pour l'épilepsie, ils ont montré une activité anti-épilepsie prometteuse <sup>15</sup>.

Phénobarbital  
48

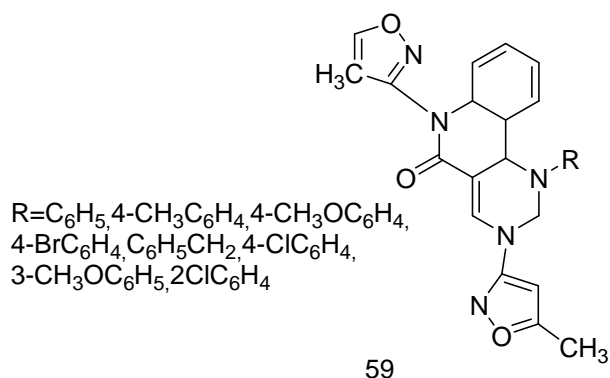
49

R=OMe,Me,OH,NH<sub>2</sub>,OMePh.  
 R<sup>1</sup>=Ph,4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,3-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,  
 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>,3-OMe-4-OH-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>,  
 C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,3-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
 R<sup>2</sup>=H,Me.  
 X=O,S.

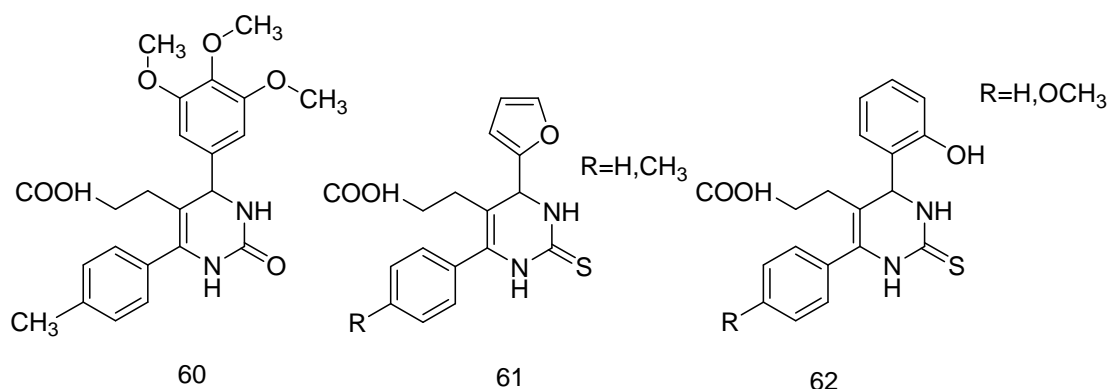


**Antimicrobiens :**

composés multi-fonctionnalisés de Biginelli avec des isoxazole amines i.e. 1-aryl-4-méthyl-3,6-bis- (5- méthylisoxazole-3-yl) -2-thioxo-2,3,6,10b tétrahydro-1H-pyrimido [5,4-c] quinolin-5-ones **59** ont montré une activité anti-microbienne en plus aux propriétés antibactériennes, antifongiques et antimalariales <sup>16</sup>.

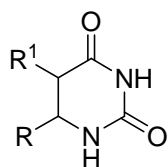
**Anti-inflammatoires:**

Une série des dérivés de l'acide 3- (4,6-disubstitué-2-thioxo-1, 2, 3,4 tétrahydropyrimidine-5-yl) propanoïque **60-62** ont été criblés pour leur activité anti-inflammatoire. La plupart des composés de la série ont montré une activité anti-inflammatoire significative.

**Anti-tuberculeuse :**

les deux composés, le 4- [3- (4-fluorophényl) -1-phényle-1H-pyrazol-4-yl] -6-méthyle-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5 carboxylate d'éthyle 4- [3- (4-nitrophényl) -1-phényle-1H-pyrazol-4-yl] -6-méthyle-2-oxo-1,2,3,4- tétrahydropyrimidine-5-carboxylate d'éthyle **63** et aussi **64** et **65** avec 2,3 et 3,4-diméthylphényl la chaîne latérale un groupe

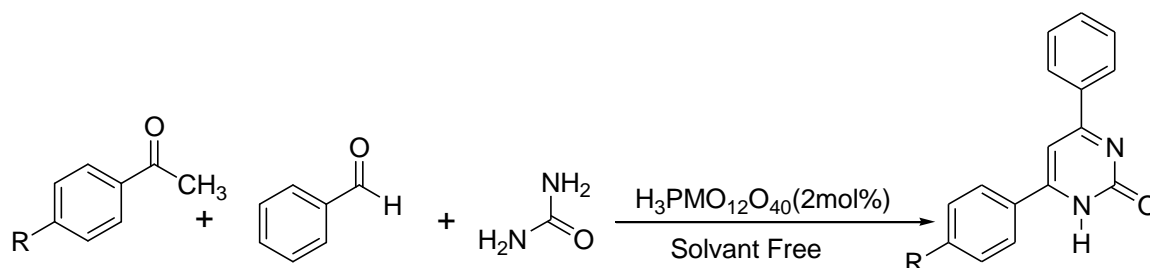




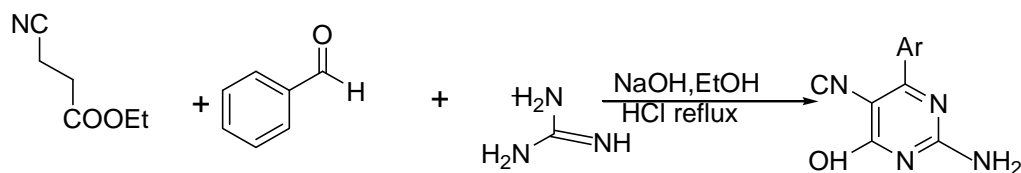
R or R<sup>1</sup> = H, alkyl, aryl

83

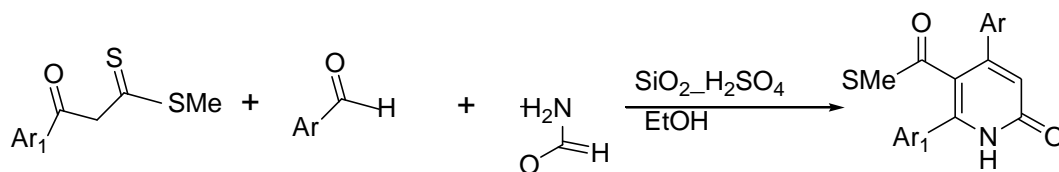
Plusieurs synthèses ont été faites afin d'avoir des composés de Bigenelli ayant des activités variables avec le nombre de structures obtenues, parmi ces réactions on peut citer :



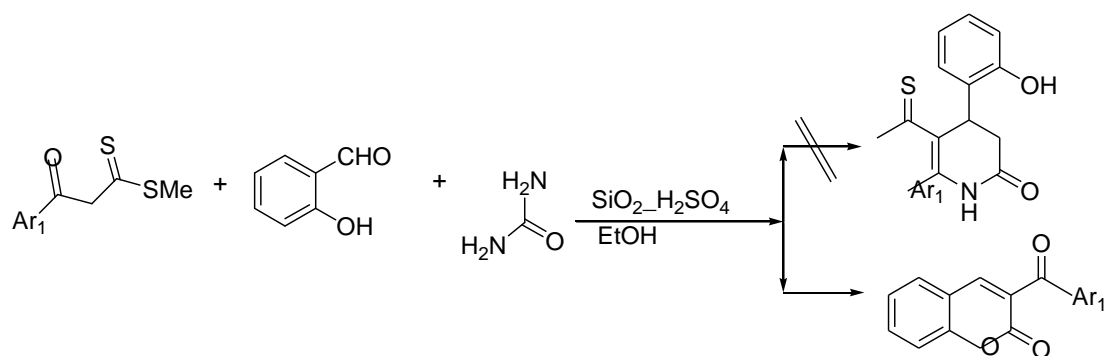
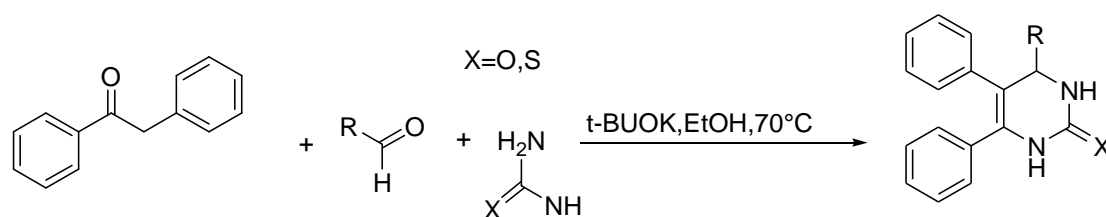
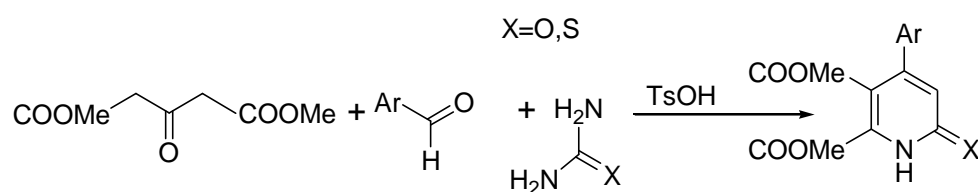
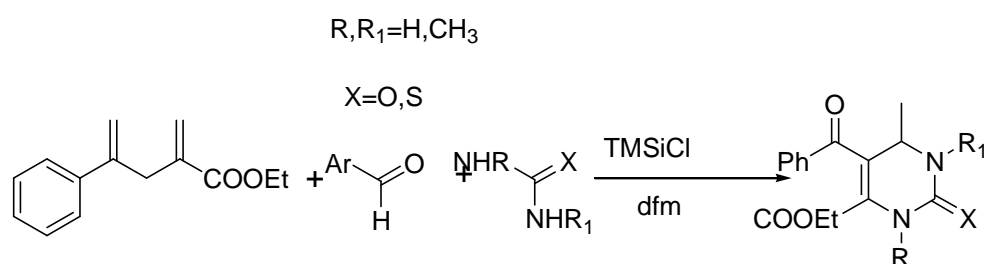
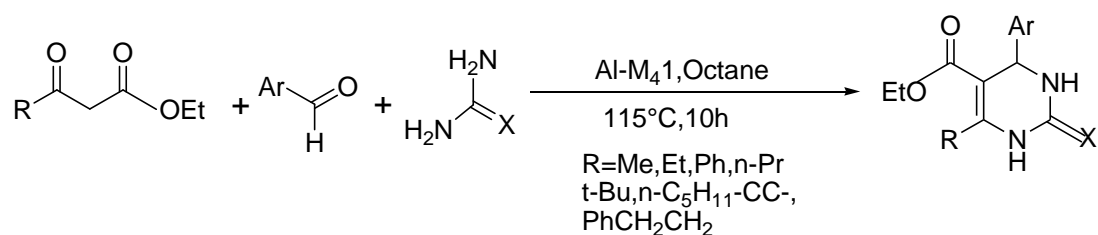
Schémas 10<sup>18</sup> : Synthèse de DHMP

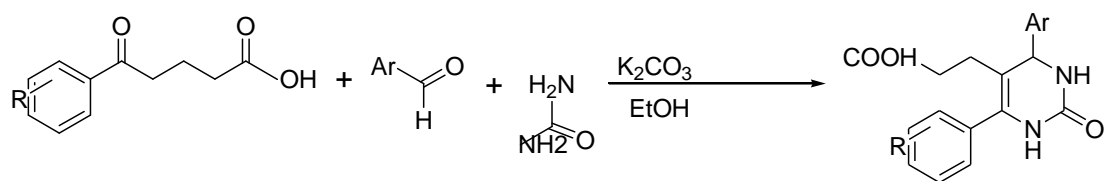
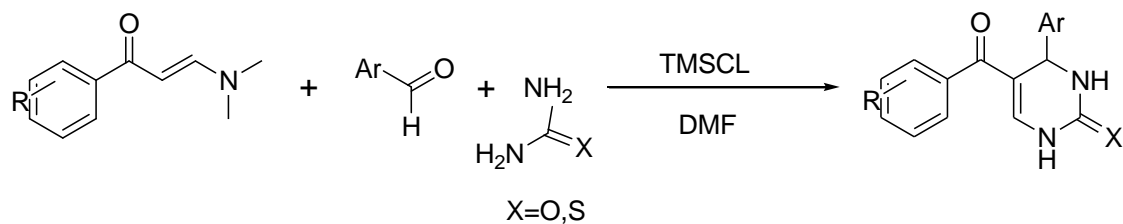
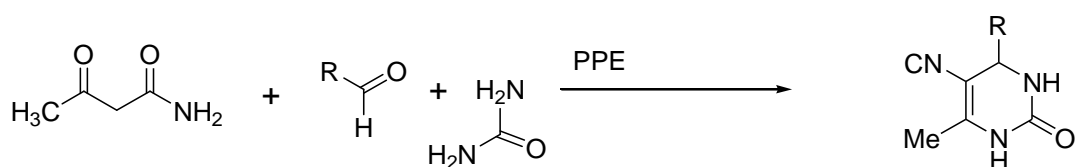
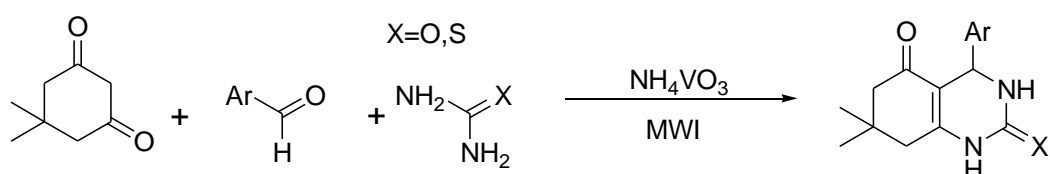
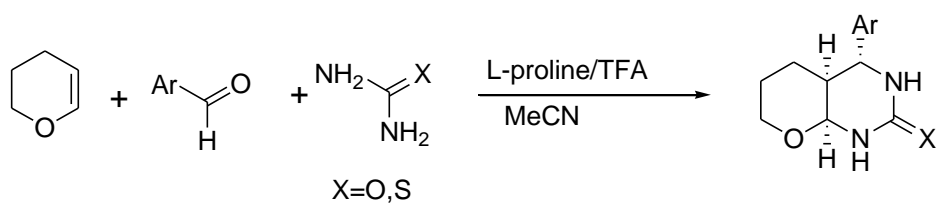


Schémas 11<sup>19</sup> : Synthèse de DHMP



Schémas 12<sup>20</sup> : Synthèse de DHMP

Schémas 13<sup>20</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 14<sup>21</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 15<sup>21</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 16<sup>22</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 17<sup>23</sup>: Synthèse de DHMP

Schémas 18<sup>24</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 19<sup>25</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 20<sup>26</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 21<sup>27</sup>: Synthèse de DHMPSchémas 22<sup>28</sup>: Synthèse de DHMP

## II-- Techniques d'analyse :

### II-1-chromatographie sur couche mince ( CCM ) :

- La chromatographie est **une méthode physique de séparation de mélanges en leurs constituants**; elle est basée sur les différences d'affinité des substances à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile.
- La chromatographie sur couche mince, ou sur plaque (CCM), est effectuée surtout en vue d'une analyse d'un mélange.
- La phase stationnaire solide est fixée sur une plaque, et la phase mobile liquide, nommée éluant, est un solvant ou un mélange de solvants.
- On dépose sur la phase fixe une petite quantité du mélange à séparer et on met cette phase au contact de la phase mobile.
- La phase mobile migre de bas en haut, par capillarité, le long de la phase fixe en entraînant les constituants du mélange. C'est le phénomène d'éluion, qui permet la séparation des constituants du mélange à analyser.
- Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance, que l'on appelle rapport frontal ou rétention frontale ( $R_f$ ) :

$$R_f = \text{hauteur de la tache (d)} / \text{hauteur du front du solvant (h)}$$

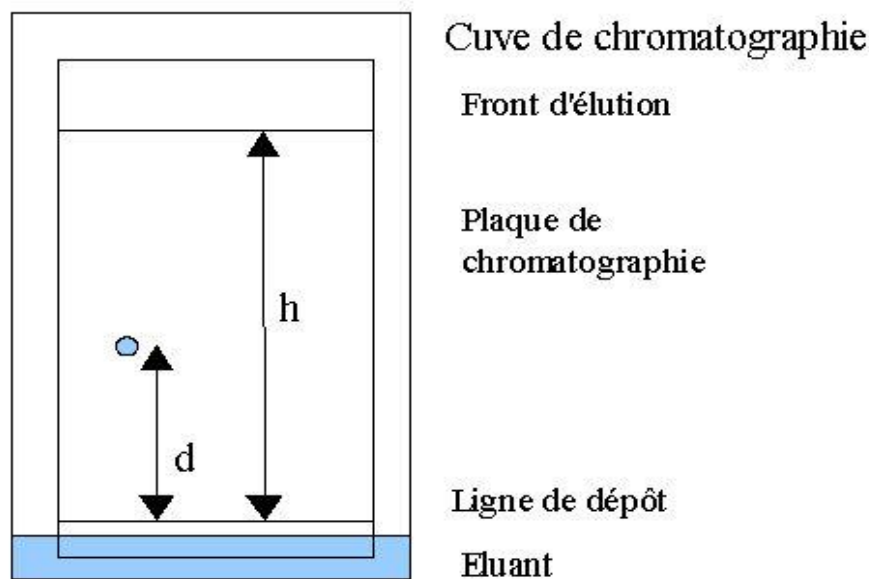


Schéma 23 : plaque CCM

Chaque tache correspond à un constituant et on l'identifie par comparaison du Rf avec un témoin (une même substance migre à la même hauteur dans des conditions opératoires identiques; même Rf).

## II-2-les appareils d'analyse :

### II-2-1-Banc Kofler :

Cet équipement est certes plus pratique que le **bloc Maquenne** mais sa précision n'est pas exceptionnelle : la mesure du point de fusion et **d'ébullition** est rapide et grossière.

Le banc Kofler se compose d'une plaque chauffante mais contrairement au bloc Maquenne celle-ci présente un gradient de température à sa surface habituellement de 50 à 250 °C.

La table est chauffée électriquement, par de fines lames métalliques de longueur décroissante qui distribuent la chaleur. Un curseur se déplaçant le long de cette plaque facilite la lecture des températures.

Le point de fusion a été déterminé sur un appareil de **Banc Kofler**.

**Tf** : indique la température de fusion.

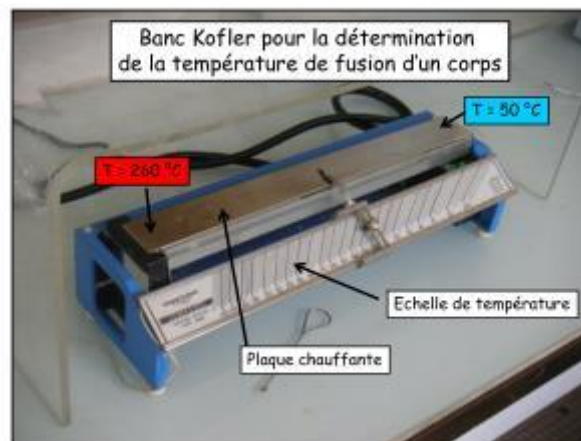


Schéma 24 : appareil de **Banc Kofler**

## II-2-2-Spectrophotométrie d'absorption moléculaire UV-visible :

C'est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée.

### Domaine spectral

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

- Visible : 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo)
- Proche-UV : 400 nm - 200 nm
- UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

### Principe

Dans une molécule, les transitions électroniques UV-visibles mettent en jeu les énergies les plus importantes de la chimie (environ de 135000 à 505000  $\text{cm}^{-1}$  soit 160 à 665  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ). L'ordre de grandeur des énergies mises en jeu est celui des énergies de liaison des molécules et ces rayonnements peuvent parfois provoquer des ruptures de liaisons. Plus généralement, ils provoquent des transitions électroniques entre les différents niveaux d'énergie des molécules.

### II-2-2-1- Loi d'absorption de Beer – Lambert :

• Relation entre l'intensité de la lumière absorbée à la concentration des molécules en solution, pour une longueur d'onde  $\lambda$  donnée

$$I = I_0 \cdot e^{-\epsilon l c}$$

$$\text{DO} = A = \epsilon \cdot l \cdot C$$

Avec:  $\epsilon$  : coefficient d'absorption (ou d'extinction) molaire ( $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )

$l$  : trajet optique (cm)

$C$  : [ ] de la substance en solution (mol /L)



**II-2-2-2-l'appareil UV :**

L'appareil utilisé est UV mini-1240.

Le solvant utilisé est le méthanol ou l'éthanol.



**Schéma 25 :** appareil UV mini-1240

Suite à une recherche bibliographique sur les produits Bigenelli, nous nous sommes intéressés à la préparation de quelques dihydropyrimidinones à partir de : benzaldéhyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-chlorobenzaldéhyde, acétoacétate d'éthyle et thiourée.

Afin de réaliser ce travail, on a suivi la méthodologie suivante :

- Préparer les produits DHPM
- Utiliser les techniques d'analyse disponibles
- Expression des résultats obtenus.

### III-1-Les réactifs :

**Tableau 1** : liste des réactifs.

Réactif	Pf (°c)	Pureté %	Origine
Benzaldéhyde	-	99	Sigma-Aldrich
4-Hydroxy benzaldéhyde	117	98	Sigma-Aldrich
4-Chloro benzaldéhyde	44	97	Sigma-Aldrich
Thiourée	182	99	Sigma-Aldrich
Acétoacétate d'éthyle	-	98	Sigma-Aldrich
Acide chlorhydrique	-	37	Sigma-Aldrich

### III-2-Les solvants :

**Tableau 02** : liste des solvants

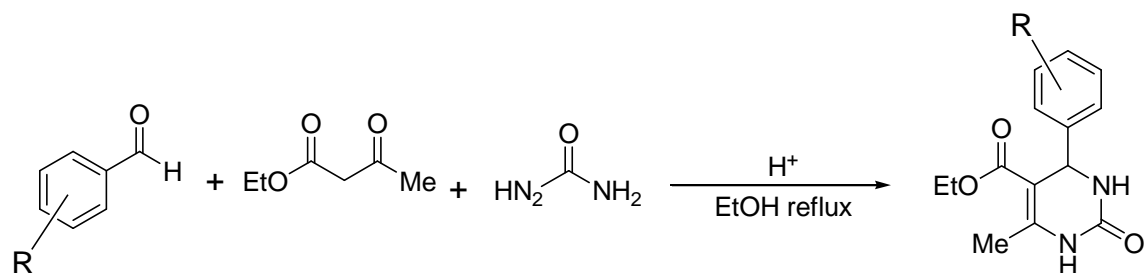
Solvant	Pureté %	Origine
MeOH	96	Sigma-Aldrich
EtOH	99	Fluka
L'eau distillée	99	ENPEC
Acétate d'éthyle	99	Sigma-Aldrich
Ether de pétrole	98	Sigma-Aldrich
Hexane	99	Sigma-Aldrich

**III-3-Le matériel utilisé :**

Ballon de réaction – Réfrigérant –Cristalliseur –Bain d’huile –Eprouvette graduée – Becher - Papier filtre – Erlen Meyer –Barreau magnétique –Agitateur Magnétique – Plaque chauffante -Balance électrique–Pipette pasteur – Appareil de Banc Kofler- appareil UV- la lampe UV- Plaque CCM.

**III-5- Synthèse de dihydropyrimidinones:**

Les produits de dihydropyrimidinones ont été préparés selon la réaction suivante :



**Schéma 26 :** Synthèse des DHPM.

Les différents substituants des aldéhydes utilisés, ainsi que les produits correspondants, sont donnés dans le tableau suivant :

**Tableau 3 :** liste des produits obtenus

Substituant aldehyde		Produit (DHPM)	
<b>R1</b>	Benzaldéhyde	<b>B1</b>	ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate
<b>R2</b>	4-hydroxybenzaldéhyde	<b>B2</b>	ethyl 4-(4-hydroxyphenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-
<b>R3</b>	4-chlorobenzaldéhyde	<b>B3</b>	ethyl 4-(4-chlorophenyl)-6-methyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-

**V-mode opératoire :**

Des quantités équimolaires de thiourée (0.001 mol), Acétoacétate d'éthyle (0.001 mol) et de l'aldéhyde aromatique (0.001 mol) sont mis en réaction ensemble dans l'éthanol, avec quelques gouttes de l'acide chlorhydrique.

Le mélange est porté au reflux pendant presque de 8h, la réaction est suivie par CCM, enfin de la réaction, refroidir la réaction à température ambiante, un précipité apparaît filtrer et laisser sécher à l'aire libre, puis recristalliser dans le méthanol.

Les rendements et les propriétés des produits obtenus sont donnés dans le tableau du résultat.

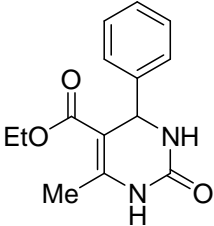
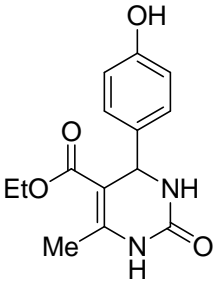
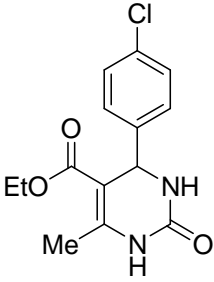
-Après le séchage du produit obtenu, on a procédé à mesurer leur température de fusion sur un Bank Kofler.

-Des tests de solubilité dans quelques solvants nous a aussi permet de calculer  $\lambda$  max.

## IV-Résultats des réactions :

- Les résultats des produits obtenus dans les réactions faites sont donnés dans le tableau suivant :

**Tableau 04 :** Résultats obtenus des produits préparés

DHPM	Structures	Rendements (%)	Temps (h)	T <sup>0</sup> de fusion (°C)	λ max (nm)	CCM* R <sub>f</sub>
B1		78	≈ 8	202-204	310	
B2		83	≈ 8	125-127	325	
B3		80	≈ 8	186-188	318	

\*éluant : AcOEt/Hexane= 1/1

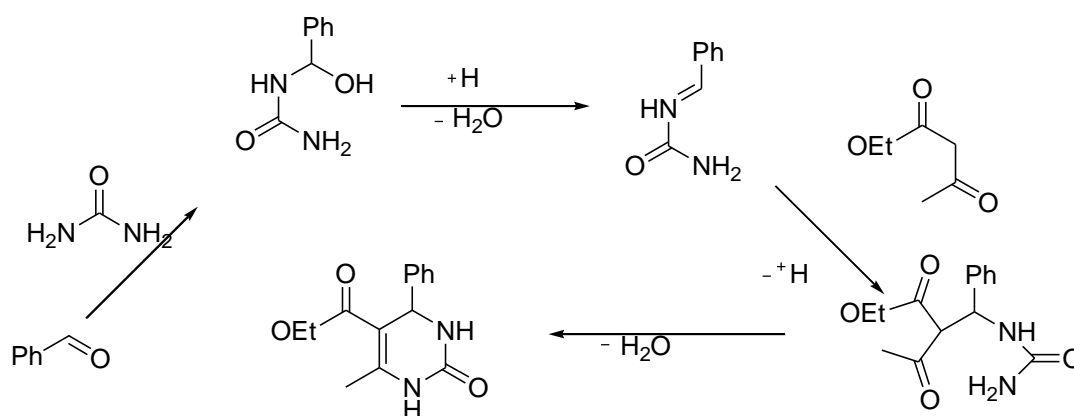
### IV-2-Discussion :

Les dihydropyrimidinones obtenues B1, B2, B3, B4 ont été préparées par une réaction « *one-pot* » de l'acétoacétate d'éthyle, de la thiourée et des aldéhydes substitués (benzaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde) dans l'éthanol au reflux et les rendements obtenus varient de 78-83 %.

Une première confirmation des composés obtenus est faite par suivie de l'évolution des réactions par CCM, mesure des points de fusion et les valeurs des absorptions maximales  $\lambda_{\max}$ , et il nous reste à bien confirmer l'identité des produits obtenus par des analyses RMN.

La synthèse de ces dihydropyrimidinones suit un mécanisme comme celui présenté dans le schéma suivant.

**-Mécanisme réactionnel :**



**Schéma 27 :** Mécanisme réactionnel de synthèse

## *Conclusion générale*

Au cours de ce travail nous avons synthétisé des composés organiques type dihydropyrimidinones (DHPMs).

L'acétoacétate d'éthyle, la thiourée et des aldéhydes substitués (benzaldehyde, 4-hydroxybenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde) sont mis en commun dans une réaction de cyclocondensation multicomposants pour préparer des produits de Biginelli.

Le succès des essais est jugé par les rendements obtenus au cours des réactions. Les résultats obtenus sont très satisfaisants dans les conditions de travail.

Afin de bien confirmer les résultats obtenus des analyses RMN sont nécessaires pour bien accomplir le travail.

Et pour valoriser les produits préparés, il est très intéressant de faire une optimisation des conditions de travail, étudier l'efficacité des produits comme agent inhibiteur ou de les soumettre à d'autres applications.

La réalisation de présent travail nous a permis de se familiariser avec les manipulations et la méthodologie en synthèse organique en général.

## References :

1. Eicher T, Hauptmann S, The Chemistry of Heterocycles, 2nd ed, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003, pp 316-319.
2. Wender P.A., Miller B. L. "Organic Synthesis: Theory and Applications", T. Hudlicky Ed., Greenwich: JAI Press, 1993, 2, pp 27-30.
3. Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784.
4. Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741.
5. O'Reilly, B. C.; Atwal, K. S. *Heterocycles*. **1987**, *26*, 1185.
6. Atwal, K. S.; O'Reilly, B. C.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189.
7. Atwal, K. S., Rovnyak, G. C., O'Reilly, B. C., Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898.
8. Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201.
9. Reviews: (a) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360. (b) Kappe, C. O. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6937. (c) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879. (d) Kappe, C. O. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1043. (e) Kappe, C. O. *QSAR Comb. Sci.* **2003**, *22*, 630. (f) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* **2004**, *63*, 1. (g) Dallinger, D.; Stadler, A.; Kappe, C. O. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1017. (h) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 155. (i) Kappe, C. O. In *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienayme, H., Eds.; Wiley- VCH: Weinheim, 2005, p 95. (j) Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *J. Indian. Chem. Soc.* **2007**, *84*, 959. (k) Vdovina, S. V.; Mamedov, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 1017. (l) Kolosov, M. A.; Orlov, V. D.; Beloborodov, D. A.; Dotsenko, V. V. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 5. (m) Singh, K. D.; Singh, A. K.; Singh, S. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 95. (n) Phucho, I. T.; Nongpiur, A.; Tumtin, S.; Nongrum, R.; Nongkhlaw, R. L. *Rasayan J. Chem.* **2009**, *2*, 662. (o) Wan, J-P.; Liu, Y. *Synthesis* **2010**, *23*, 3943.
10. Capanec, I.; Litvic, M.; Filipan-Litvic, M.; Grüngold, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822.
11. De Souza, R. O. M. A.; da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9799.
12. Shen, Z-L.; Xu, X-P.; Ji, S-J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1162.



13. Litvic, M.; Vecenaj, I.; Ladisic, Z. M.; Lovric, M.; Vinkovic, V.; Litvic, M. F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3463.
14. (b) Kaan, H. Y. K.; Ulaganathan, V.; Rath, O.; Prokopcov, H.; Dallinger, D.; Kappe, C. O.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5676.
15. Lewis, R. W.; Mabry, J.; Polisar, J. G.; Eagen, K. P.; Ganem, B.; Hess, G. P. *Biochemistry* **2010**, *49*, 4841.
16. Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Murthy, K. R.; Reddy, K. G.; Raju, S.; Srinivas, M.; Praveen, B.; Rao, M. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6052.
17. Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367. (b)  
Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R.; Anbhule, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651 (c) Kidwai, M.; Saxena, S.; Khan, M. K. R.; Thukral, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 816. (d) Ashok, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 380.
18. Phukan, M.; Kalita, M. K.; Borah, R. *Green. Chem. Lett. Rev.* **2010**, *3*, 329.
19. (b) Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R.; Anbhule, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651
20. G. C.; Nandi, S.; Samai, M. S. Singh, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7785.
21. Shen, Z-L.; Xu, X-P.; Ji, S-J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1162.
22. Ryabukhin, S. V.; Plaskon, A. S.; Bondarenko, S. S.; Ostapchuk, E. N.; Grygorenko, O. O.; Shishkin, O. V.; Tolmachev, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4229.
23. Murata, H.; Ishitani, H.; Iwamoto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1202.
24. (a) Mokale, S. N.; Shinde, S. S.; Elgire, R. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4424.
25. Wan, J-P.; Pan, Y-J. *Chem. Commun.* **2009**, 2768.
26. Schmidt, R. J.; Lombardo, L. J.; Traeger, S. C.; Williams, D. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3009.
27. Niralwad, K. S.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3616.
28. Pandey, J.; Anand, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9350.

## **Résumé :**

Cet avis couvre jusqu'à 2010 et quelques références disponibles de 2011 des progrès dans synthétiques la réaction de Biginelli, y compris les avances mécanistes récentes, de nouveaux blocs de construction, nouvelle informations pharmacologiques et synthèses asymétriques. Egalement présent compte est couvrant tous aspects de la réaction alors que certains des précédents souligné un aspect et d'autres avaient passant référence.

**Mots-clés :** réaction de Biginelli, multi-composants réactions, processus verte

## **Abstract**

This review covers up to 2010 and some available references of 2011 of synthetic advances in the Biginelli reaction, including recent mechanistic advances, new building blocks, new pharmacological disclosures and asymmetric syntheses. Also, present account is covering all aspects of the reaction whereas some of previous ones emphasized one aspect and others had passing reference.

**Keywords:** Biginelli reaction, multicomponent reactions, green process

ملخص :

هذا يشمل الاستعراض حتى عام 2010 وبعض 2011 مراجع التقدم المتاحة في رد فعل الاصطناعية Biginelli ، بما في ذلك التطورات الحديثة الآلية ، لبنات جديدة والمعلومات الدوائية الجديدة و التوليفات غير المتماثلة . الحاضر أيضا تغطي جميع جوانب حساب رد فعل في حين أكد بعض سابقة جانب واحد وآخرين إشارة عابرة .  
كلمات : رد فعل Biginelli ، ردود فعل متعددة المكونات ، عملية الخضراء